

PHENYLENEDIAMINE DERIVATIVE, RADICAL SCAVENGER, AGENT FOR SUPPRESSING CEREBRAL INFARCTION AND AGENT FOR SUPPRESSING CEREBRAL EDEMA

Publication number: JP9157236 (A)

Publication date: 1997-06-17

Inventor(s): NISHINO CHIKAO; ADACHI KENTARO; MIYAZAWA KAZUYUKI; INADA RYUHEI; OTAKE TATSUYA *

Applicant(s): SHISEIDO CO LTD *

Classification:

- international: A61K31/165; A61K31/167; A61P1/04; A61P11/00; A61P25/28; A61P43/00; A61P9/08; A61P9/10; C07C235/56; A61K31/165; A61K31/167; A61P1/00; A61P11/00; A61P25/00; A61P43/00; A61P9/00; C07C235/00; (IPC1-7): A61K31/165; C07C235/56

- European: A61K31/167; C07C235/56

Application number: JP19950344947 19951205

Priority number(s): JP19950344947 19951205; US19980097414 19980616

Also published as:

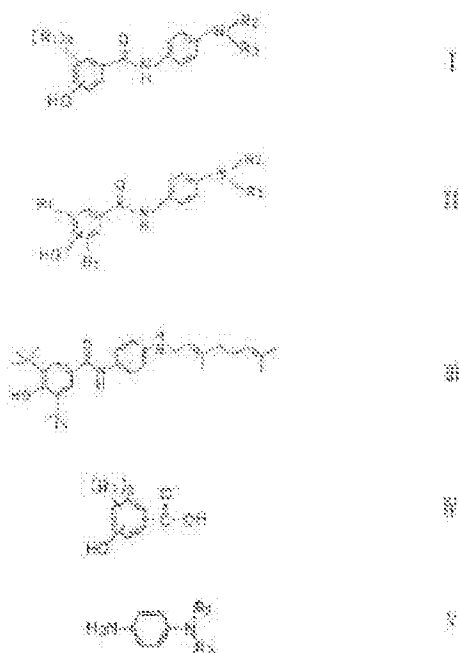
JP3299100 (B2)

US6071968 (A)

Abstract of JP 9157236 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new phenylenediamine derivative having excellent radical scavenging action and useful as an agent for suppressing cerebral infarction and cerebral edema.

SOLUTION: The objective phenylenediamine derivative or its salt is expressed by formula I (R1 is a lower alkyl; R2 and R3 are each H, a 1-10C alkyl, a 1-10C alkynyl or benzyl), e.g. the compound of formula III. The compound of the formula I can be produced e.g. by reacting a carboxylic acid of formula IV with an amine of formula V. In the case of using the phenylenediamine derivative of formula I or formula II and its salt as an active component of a radical scavenger, the group R1 is especially preferably t-butyl group. The phenylenediamine derivative can be used as an agent for the treatment of cerebral nerve diseases generally in the form of peroral drug or injection. It is also possible to administer the agent by parenteral means such as suppository. The daily administration dose of the compound for adult is usually about 0.01-200mg/kg, especially 0.1-10mg/kg in one to several divided doses.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-157236

(43) 公開日 平成9年(1997)6月17日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 235/58		9547-4H	C 0 7 C 235/58	
A 6 1 K 31/165	A A M		A 6 1 K 31/165	A A M
	A B S			A B S
	A B X			A B X
	A C D			A C D
審査請求 未請求 請求項の数12 F D (全 11 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-344947

(22) 出願日 平成7年(1995)12月5日

(71) 出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72) 発明者 西野 親生

神奈川県横浜市金沢区根浦2-12-1 株式会社資生堂第二リサーチセンター内

(72) 発明者 安達 隆太郎

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72) 発明者 宮沢 和之

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂第一リサーチセンター内

(74) 代理人 弁理士 岩橋 祐司

最終頁に続く

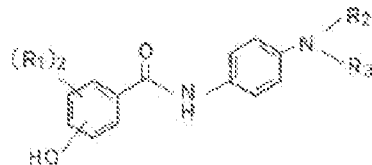
(54) 【発明の名称】 フェニレンジアミン誘導体及びラジカルスカベンジャー、脳梗塞抑制剤、脳浮腫抑制剤

(57) 【要約】

【課題】 優れたラジカルスカベンジャー作用を有し、脳梗塞抑制剤、脳浮腫抑制剤として有効な化合物を提供する。

【解決手段】 化1で示されるフェニレンジアミン誘導体又はその塩を主成分とする。

【化1】



(化1) 中、R₁ は低級アルキル基、R₂、R₃ は水素原子、炭素原子数1～10のアルキル基又はアルケニル基、あるいはベンジル基を意味する。)

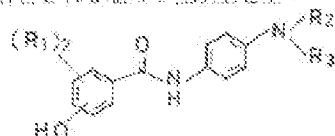
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記化1で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩の1種以上を主*

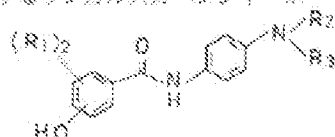
*成分とすることを特徴とするラジカルスカベンジャー。
【化1】



...一般式(1)

(化1中、R₁は低級アルキル基であり、R₂、R₃は水素原子、炭素原子数1～10のアルキル基又はアルケニル基、あるいはベンジル基を意味する。)

【請求項2】 請求項1記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分がR₁が1,4-エチル基であるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とするラジカルスカベンジャー。

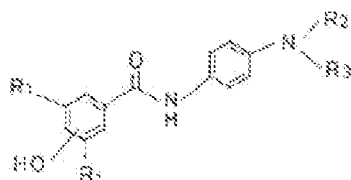


...一般式(1)

(化2中、R₁は低級アルキル基であり、R₂及びR₃は炭素原子数1～10のアルケニル基、あるいはベンジル基を意味する。)

【請求項3】 請求項3記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分が下記化3で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とするラジカルスカベンジャー。

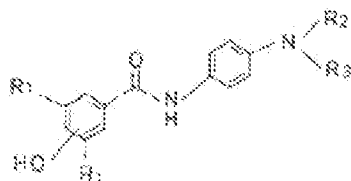
【化3】



(化3中、R₁、R₂、R₃は前記化2と同一である。)

【請求項5】 請求項1記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分が下記化4で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とするラジカルスカベンジャー。

【化4】



(上記化4中、R₁は低級アルキル基であり、R₂及びR₃は炭素原子数1～10のアルキル基を意味する。)

【請求項6】 請求項5記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分がR₁及びR₂がメチル基であるフ

※一。

【請求項3】 請求項1記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分が下記化2で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とするラジカルスカベンジャー。

【化2】

フェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とするラジカルスカベンジャー。

【請求項7】 請求項3～6の何れかに記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分がR₁が1,4-エチル基であるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とするラジカルスカベンジャー。

【請求項8】 請求項1～7の何れかに記載のフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩の1種以上を主成分とする脳梗塞抑制剤。

【請求項9】 請求項1～7の何れかに記載のフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩の1種以上を主成分とする脳浮腫抑制剤。

【請求項10】 前記化2で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその塩。

【請求項11】 前記化3で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその塩。

【請求項12】 請求項10又は11に記載の化合物において、R₁が1,4-エチル基であることを特徴とするフェニレンジアミン誘導体及びその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はフェニレンジアミン誘導体、特に生体内におけるラジカルスカベンジャーとして有効な誘導体に関する。

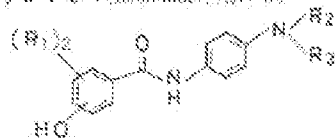
【0002】

【従来の技術】近年、活性酸素やフリーラジカルの生体に及ぼす影響が注目されるようになった。活性酸素やフリーラジカルは我々が酸素を利用して生存し続ける限り常に体内で発生し、そして消去されるものである。これ

らは一般には生体防御の一環として生体にとって有利な方向に作用する。しかし、その一方で生体のラジカルに対する防御能を上回る量の生成をみた場合には、これらが生体の膜や組織を構成する生体内成分を攻撃しさまざまな病態の形成や増悪を引き起こすことになる。現時点で活性酸素・フリーラジカルが関与していると考えられる病態や疾患としては、脳梗塞、脳浮腫、パーキンソン病のような神経疾患、肝臓系中毒、成人呼吸窮迫症候群のような肺疾患、虚血性心疾患（心筋梗塞、不整脈など）、動脈硬化のような循環器疾患あるいは消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病のような消化器疾患などがあり枚挙にいとまがない。

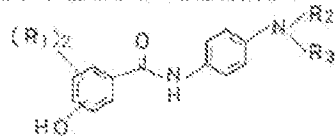
【0003】このような現状において当然のことながら、活性酸素・フリーラジカルのスカベンジャーを上記のような疾患の治療薬に応用しようとする試みがなされてきている。例えば、脳浮腫に対しては、マイルドなラジカルスカベンジャーであるマンニトールが臨床の場で使用されているが、2週間にわたる連続投与が必要とされている。最近、NVS（現在申請中）やM1186（現在第3相臨床治験中）のようなラジカルスカベンジャーが開発されてきているが、これらの化合物の対象疾患は脳浮腫のみとされており、ラジカルスカベンジャーで脳梗塞を治癒する医薬品は現状では皆無の状態にある。

【0004】一方、50μgのリコンビナントが入手可能となり、これを臨床患者に投与してその組織保護作用が検



...一般式(1)

【0008】（化6中、R₁は低級アルキル基であり、R₂、R₃は水素原子、炭素原子数1～10のアルキル基又はアルケニル基、あるいはベンジル基を意味する。）請求項2記載のラジカルスカベンジャーは、請求項1記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分がR₁がtertiaryチル基であるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とする。



...一般式(1)

【0010】（化6中、R₁は低級アルキル基であり、R₂及びR₃は炭素原子数1～10のアルケニル基、あるいはベンジル基を意味する。）請求項4記載のラジカルスカベンジャーは、請求項3記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分が下記化7で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とする。

【0011】

※ 別されつつある。急性期心筋梗塞もその対象疾患の一つであるが、逆に、本疾患に対する治療薬としてSOD以外のラジカルスカベンジャーは知られていない。また、不整脈に対しては局所麻酔剤であるリドカインが臨床的に使用されているのみである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は前記従来技術に鑑みなされたものであり、その目的は、ラジカルスカベンジャーとして脳浮腫、脳梗塞等に有効な低分子化合物を見出し、さらには活性酸素・フリーラジカルが関与している各種の疾患に有効な低分子化合物を見出すことにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】前記目的を達成するために本発明者らが鋭意研究を進めてきた結果、特定のフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩はラジカルスカベンジャーとして脳浮腫及び脳梗塞に有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明の請求項1に記載のラジカルスカベンジャーは、下記化5で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩の1種以上を主成分とすることを特徴とする。

【0007】

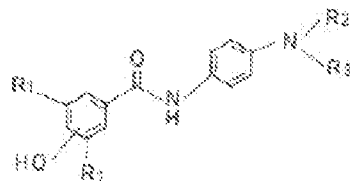
【化5】

※する。請求項3記載のラジカルスカベンジャーは、請求項1記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分が下記化6で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とする。

【0009】

【化6】

【化7】



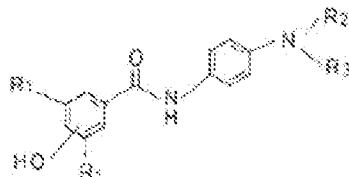
50 【0012】（化7中、R₁、R₂、R₃は前記化6と同

一である。)

請求項5記載のラジカルスカベンジャーは、請求項1記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分が下記化8で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とする。

【0013】

【化8】



【0014】(上記化8中、R1は低級アルキル基であり、R2及びR3は炭素原子数1～10のアルキル基を意味する。)

請求項6記載のラジカルスカベンジャーは、請求項5記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分がR1及びR2がメチル基であるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とする。請求項7記載のラジカルスカベンジャーは、請求項3～6の何れかに記載のラジカルスカベンジャーにおいて、その主成分がR1が1-フェニル基であるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩であることを特徴とする。

【0015】本発明の請求項8に記載の脳梗塞抑制剤は、請求項1～7の何れかに記載のフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩の1種以上を主成分とすることを特徴とする。また、本発明の請求項9に記載の脳浮腫抑制剤は、請求項1～7の何れかに記載のフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩の1種以上を主成分とすることを特徴とする。

【0016】本発明の請求項10記載のフェニレンジアミン誘導体及びその塩は、前記化6で示されることを特徴とする。また、請求項11記載のフェニレンジアミン誘導体及びその塩は、前記化7で示されることを特徴とする。請求項12記載のフェニレンジアミン誘導体及びその塩は、請求項10又は11に記載の化合物において、R1が1-フェニル基であることを特徴とする。

【0017】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。本発明にかかるラジカルスカベンジャー、脳梗塞抑制剤、脳浮腫抑制剤の主成分となるフェニレンジアミン誘導体を表す前記一般式化5ないし化8において、R1に見られる低級アルキル基とは炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、イソプロピル基、イソブチル基、1-メチルプロピル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1-エチルプロピル

基、イソアミル基、n-ヘキシル基などを挙げることができる。好ましいはR1としては1-フェニル基である。

【0018】R2、R3は水素原子、炭素原子数1～10のアルキル基又はアルケニル基、あるいはベンジル基を意味し、R2、R3は同一または異なっていてもよい。R2及びR3において、アルキル基及びアルケニル基は直鎖あるいは分岐の何れでもよく、分岐アルケニル基においては各二重結合の立体配置がシス(cis)、トランス(trans)のいずれであってもよい。また、ベンジル基は他の置換基で置換されていてもよい。なお、R2及びR3がアルキル基の場合にはメチル基が好ましい。前記化5ないし化8で示されるフェニレンジアミン誘導体はその大多数が従来開示されたことのない新規な化合物であり、そのラジカルスカベンジャーとしての作用や、脳梗塞抑制作用、脳浮腫抑制作用についてはこれまで全く知られていなかった化合物である。

【0019】なお、特開平6-110142には、前記化8で示される化合物の一部が記載されているが、その作用については血中コレステロール低作用及びマクロファージ泡沫化抑制作用であり、その用途についても抗高脂血症剤及び抗動脈硬化剤が記載されているのみで、本発明の薬理学的効果、もしくはそれに関連するような作用等については全く開示されていない。よって、化8に示されるフェニレンジアミン誘導体の本発明にかかる薬理学的作用はこれまで全く知られておらず、本発明において初めて明らかにされたものである。本発明は、化8で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩を主成分とするラジカルスカベンジャー、脳梗塞抑制剤、脳梗塞抑制剤についてもその範囲に包含するものである。

【0020】また、その他本発明にかかるフェニレンジアミン誘導体の公知類似化合物として、DE 3,830,654に血小板凝集抑制作用を有するフェニレンジアミン誘導体が、US 2,870,146に抗催眠、鎮静作用を有するフェニレンジアミン誘導体が、J. Prakt. Chem. 19(1-2), 45(1962)に抗腫瘍抗生物質としてのフェニレンジアミン誘導体が、J. Indian Chem. Soc. 34, 528(1957)に局所麻酔作用を有するフェニレンジアミン誘導体が記載されているが、これらについても本発明の薬理学的効果には関連がなく、また構造的に見ても、本発明のフェニレンジアミン誘導体は前記化5で示されるようにベンゼン環上に2つのR2及びR3を有することを一つの特徴とするものであり、このような化合物は上記には開示されていない。

【0021】本発明にかかるラジカルスカベンジャー、脳梗塞抑制剤、脳浮腫抑制剤の主成分として好適な前記化5ないし化8で示されるフェニレンジアミン誘導体及びその薬理学的に許容される塩は、ラジカルスカベンジャーとして抗酸化作用及び脂質過酸化抑制作用を有し、

しかも安全性が高い。このため、虚血再灌流などにより発生するラジカルがその発症要因とされている各部の臓器、例えば、脳梗塞、脳浮腫などの予防・治療剤として有用であり、またその他の虚血再灌流障害に対しても有用性が期待できる。さらに、本発明化合物は従来知られているラジカルスカベンジャーと異なり、一剤で脳浮腫と脳梗塞に有効なものもある。

【0022】本発明で提供される前記化5で示される一般式(1)の化合物は、例えば図1又は図2に示す反応式A又はBによって製造することができる。製造方法としては、例えば、「新実験化学講座」(丸善)や「ペプチド合成」(丸善)に記載されている一般的な製法を用いることができる。まず、図1に示す反応式A中、

R₁、R₂、R₃は一般式(1)の定義のとおりである。反応式Aにおいて、一般式(II)で表されるカルボン酸と一般式(III)で表されるアミンから一般式(1-a)で表される本発明に係わるアミド化合物が得られる。本反応においては混合酸無水物を經由する方法、酸塩化物物を經由する方法、縮合剤を用いる方法、カルボニルジイミダザール類を用いる方法あるいはアジドを用いる方法などの公知のアミド結合形成反応を使用することができる。

【0023】混合酸無水物法の場合には、活性化剤として例えば、ジフェニルホスフィニッククロリド、オキシ塩化リン、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、塩化ビパロイルなどを用いて、カルボン酸(II)をその対応する酸無水物へと変換した後、アミン化合物(III)と反応させる。添加剤としては例えば、有機塩基であるトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどが用いられる。溶媒としては例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどの芳香族化合物、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが、通常-15℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

【0024】酸塩化物物法の場合には、例えば五塩化リン、三塩化リン、塩化チオニルなどを用いて、カルボン酸(II)をその対応する酸塩化物物へと変換した後、アミン化合物(III)と反応させる。添加剤としては例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基、水酸化ナトリウムなどの無機塩基、あるいは酢酸ナトリウムや炭酸カリウムなどの塩が用いられる。溶媒としては例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどの芳香族化合物、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシド、水あるいはそ

れらの混合溶媒などが用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが、通常0℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

【0025】縮合剤を用いる方法では、例えばN,N'-ジクロロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(ESCI)などのカルボジイミド類や四塩化チタン、四塩化ケイ素などの塩化物が用いられる。溶媒としては例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどの芳香族化合物、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。本反応は必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)やN-ヒドロキシスクンニイミド(HOsu)などを添加して行っても良い。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが、通常-78℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

【0026】カルボニルジイミダゾール(III)を用いる方法では、1, 1'-カルボニルジイミダゾールを用いてカルボン酸(II)をN-アシル誘導体へ導き、これとアミン(III)とを反応させる方法が用いられる。溶媒としては例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが、通常0℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

【0027】アジド法の場合には、活性化剤として例えば、ジフェニルホスホリルアジドなどを用いてカルボン酸(II)をその対応するアジドへと変換した後、アミン(III)と反応させる。添加剤としては例えば、有機塩基であるトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどが用いられる。溶媒としては例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどの芳香族化合物、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどが用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させれば良いが、通常0℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

【0028】脱水縮合によるエステル結合形成の場合には、触媒として硫酸、塩酸などの鉱酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸、三フッ化ホウ素エーテラートなどのLewis酸を用いる方法、無水硫酸マグネシウムやモレキュラーシーブなどの乾燥剤を共存させる方法などを

とることができる。また、トリフルオロ酢酸無水物やN,N-ジベンジルクロヘキシルカルボジイミド(HC)などの縮合剤を用いることもでき、この際ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどを併用することが可能である。また、トリフェニルホスフィンの存在下、ジアゾカルボン酸ジエチルを用いることもできる。溶媒としては例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどの芳香族化合物、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類が用いられる。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させればよいが、通常0℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

【0029】具体的には、例えば縮合剤を用いる方法では、カルボン酸(II)をジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどに溶解し、添加剤としてのHMT、HSuの存在または非存在下、HCl、HSClなどの縮合剤を加えて攪拌した後、アミン(III)を加え0℃から室温の範囲で反応を行うことにより目的を達する。混合無水物法の場合、活性化剤としてジフェニルホスフィニッククロライドなどを用い、添加剤としてはトリエチルアミンを用いてクロロホルムなどの溶媒中にて、0℃から室温の範囲で反応を行うことにより目的を達する。

【0030】また、本発明に係る化合物は図2に示す反応式Bによっても得ることができる。反応式B中、R₁、R₂、R₃は一般式(1)の定義の通りである。また、R₄はフェノール性水酸基の保護基を表し、以後の反応において特に問題のない限り、ベンジル基、各種の置換ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、あるいは第3ブチルオキシカルボニル基などを用いることができる。反応式Bの第一段階においては、一般式(II-a)で表されるカルボン酸と一般式(III)で表されるアミンから、反応式Aにおいて記述した縮合方法を用いることにより、一般式(IV-b)で表される化合物が得られる。反応式Bの第二段階において、一般式(IV-b)で表される化合物を脱保護反応に付すことにより一般式(IV-c)で表される化合物が得られる。

【0031】上記脱保護反応は保護基R₄の種類により公知の各種の方法が用いることができる。例えばR₄がベンジル基の場合、還元剤による除去または酸処理による除去法が用いられる。具体的には、例えば接触還元条件下、触媒としてパラジウム炭素を用い、エタノール等の溶媒中にて室温から溶媒の還流温度の範囲で反応を行うことにより目的を達する。上記反応式で用いられる一般式(II)、(II-a)、(III)で表される原料化合物は、商業上入手可能であるかまたは公知の方法にて合成可能である。例えば、一般式(III)で表される原料化合物は図3に示す反応式Cのようにして合成することができる。なお、反応式C中、R₁、R₂は一般式(1)の定義のとおりである。反応式Cにおいては、一般式

(V)で表される化合物を順次アルキル化し、さらにニトロ基を導入することにより、一般式(III)で表される目的化合物が得られる。

【0032】本反応における一段階目および二段階目のアルキル化反応では、ハロゲン化合物(VI-a)及び(VI-b)と化合物(V)とを反応させることにより化合物(III-b)を合成することができる。反応は塩基の存在下に行うことができ、ナトリウムアミド、トリエチルアミン、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、酸化バリウム、酸化物などが用いられる。また、触媒量のヨウ化カリウムを加えることもできる。溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、ブタノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどの芳香族類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、アセトンなどのケトン類が使用される。反応温度、反応時間は使用する原料化合物に応じて変化させればよいが、通常0℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

【0033】反応式Cの三段階目の化合物(IV-b)のニトロ基の還元反応は、公知の反応を用いることができ、例えばバーチ還元、ベンケッサー還元、または金属水素錯化合物を用いた還元などの条件を用いることができる。バーチ還元の場合には、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムなどの金属を用い、溶媒としては液体アンモニアを用いて、プロトン源としてメタノール、エタノール、1-ブタノールなどを共存させて反応を行う。反応時間、反応温度は使用する原料化合物に応じて変化させればよいが、通常-78℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。ベンケッサー還元の場合は、溶媒として例えばメチルアミン、エチルアミンまたはエチレンジアミンを用い、-78℃から溶媒の還流温度の範囲で反応を行うことにより目的を達する。金属水素錯化合物を用いた反応では、水素化ホウ素ナトリウムを用い、溶媒としては水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどを用い、触媒として10%パラジウム/カーボン、シアノニッケル錯イオン、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)の存在下で反応を行う。反応時間、反応温度は使用する原料化合物に応じて変化させればよいが、通常0℃から溶媒の還流温度の範囲で行われる。

【0034】具体的には例えば、触媒であるジクロロビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)をエタノールなどに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム及び化合物(IV-b)を加え、0℃から溶媒の還流温度の範囲で反応を行うことにより目的を達する。なお、上記反応式Cにおいて用いられている原料化合物は、商業上入手可能であるか、あるいは公知の方法を用いて容易に合成することができる。本発明にかかる一般式(1)で表される化

合物は、必要に応じて酸付加塩とすることができる。酸付加塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。これらの塩は通常の方法により容易に製造することができる。

【0035】本発明にかかるフェニレンジアミン誘導体を脳梗塞、脳浮腫のような脳神経疾患治療薬として用いる場合、内服薬あるいは注射薬として用いるのが一般的である。本発明にかかる化合物を内服薬として用いる場合には、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などとして経口的に投与してもよいし、また坐剤などとして非経口的に投与してもよい。投与量は症状の程度、個人差、年齢などにより下記範囲外の量を投与することもあり得るが、むしろそれぞれ特定の場面における個々の状況に適合するように調整しなければならない。通常成人1日あたり約0.01~2.0mg/kg、好ましくは0.05~5.0mg/kg、さらに好ましくは0.1~1.0mg/kgを1日1ないし数回に分けて投与する。

【0036】製剤化の態は、通常の製剤担体を用い、常法により製造するが、必要により薬理学的に許容し得る添加物を加えてもよい。すなわち、経口用固形製剤を調整する場合には、主として錠形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

【0037】賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等が、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが、着色剤としては医薬品に添加することが許されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脂、芳香酸、ハッカ油、熊脂、柿皮末などが用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることが可能である。

【0038】本発明にかかる化合物を注射薬として用いる場合、投与量は症状の程度、個人差、年齢などにより異なるが、通常成人1日あたり0.05~1.0mg/kg、好ましくは0.1~2.0mg/kgを1日1ないし数回に分けて投与する。注射薬としては、無菌の水溶性または非水性の溶剤、懸濁剤、乳濁剤が含まれる。このような注射

剤においては、1つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも1つの不活性な水性の希釈剤や不活性な非水性の希釈剤と混合して用いられ、必要に応じて、さらに防腐剤、緩衝剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤のような補助剤を含有してもよい。これらは通常、透過（バクテリア保留フィルター等）、殺菌剤の配合またはガンマ線照射によって無菌化されるか、またはこれらの処理をした後、凍結乾燥等の方法により固体組成物とし、使用直前に無菌水または無菌の注射用希釈剤を加えて使用される。

【0039】以下、本発明にかかるフェニレンジアミン誘導体の幾つかを例として、本発明の実施の形態をさらに詳細に説明するが、これに先立ち、本発明で用いた効果試験の方法について説明する。

【0040】脂質過酸化抑制作用

<意義>ラジカルスカベンジャーの生体内における役割としてフリーラジカル消去による脂質過酸化抑制作用が知られている。従って、被験化合物が実際に生体内で脂質過酸化抑制作用を有するか否か、またその効力比較をラット脳ホモジネートを用いた自動酸化系にて検討する。

【0041】<方法>嶋本らの方法（フリーラジカルの臨床、第1巻、91~95ページ、1987年）に準じて以下の方法にて行なった。SD系雄ラット（7週齢）をペントバルビタール麻酔下に生理食塩水を灌流し脱血致死させた後、大脳半球を摘出し氷冷下にて10倍量の20mMリン酸緩衝液（pH7.4）を加えてホモジナイズした。これに被験薬物を1μM添加し、37℃1時間インキュベートを行い生成した過酸化脂質量をTBA法にて定量した。すなわち、ホモジネート0.2mlに3.1%SDS 0.2ml、20mMリン酸緩衝液（pH7.5）1.5ml、0.8%TBA試薬1.5mlを加え95℃にて1時間インキュベートした後速やかに氷冷し、蒸留水1ml、n-ブタノール-ピリジン混液（15：1，v/v）5mlを加え攪拌した。遠心分離後ブタノール層を採取し盲検を対照に555nmの吸光度（a）を測定した。また標準液として1,1,3,3-tetraethoxypropane（TEP）10μM液を脳ホモジネートの代わりに加え吸光度（A）を測定した。なお盲検として脳ホモジネートの代わりにリン酸緩衝液を加えたものを用いた。過酸化脂質量は以下の式にて算出し、過酸化脂質量とした。

過酸化脂質量（nmol/g wet weight）= a/A × 100

被験薬物はジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し用いた。DMSOの終濃度は2%としたが、本系への影響は見られなかった。

【0042】<判定基準>濃度1μMにおける被験薬物の脂質過酸化抑制率は溶媒添加群（M）、薬物添加群（m）での過酸化脂質量より以下の式にて算出した。

脂質過酸化抑制率（%）= {1 - (m/M)} × 100

【0043】脳梗塞抑制作用

<意義>in vivoでの脳梗塞抑制効果を検討する。本試

験により、末梢投与した被験薬物が血液脳関門を通過しうるかどうかの判断もできる。

【0044】＜方法＞実験には9-16週齢のCrj(Fischer)-344系雄性ラットを使用した。被験薬物は、溶解可能なものはすべて生理食塩水に溶解し静脈内投与及び腹腔内投与した。溶解できないものは0.1% Tween-80を含む生理食塩水に懸濁し、腹腔内投与した。また、0.5%のTween80を含む生理食塩水に溶解したものを静脈内投与に用いた。腹腔内投与は再灌流の20分前に、また静脈内投与は再灌流と同時に投与した。なお、対照には基剤のみを投与した。手術はKotzumiらの方法(脳卒中、第8巻、18ページ、1986年)に準じて中大脳動脈(MCA)閉塞モデルを作成した。すなわち、ラットを4%halothaneにて吸入麻酔で導入して、1%halothaneで麻酔を維持し、背位に固定した。顔部正中切開して右頸動脈分岐部を中心に総頸動脈および外頸動脈を周囲結合組織より剥離し、細糸にて結紮した。さらに内頸動脈起始部に細糸をかけ、塞栓挿入後の結紮・固定に備えた。ついで総頸動脈を切開し、同部より4-0の外科用ナイロン糸を齒科用印象剤で被覆した長さ約10cmの塞栓を内頸動脈に向けて挿入し、塞栓のナイロン糸近位端を前述の細糸で内頸動脈に結紮・固定した。またすべての麻酔による体温低下を防ぐため、手術の際、小動物体温調節装置にて体温を保持した。

【0045】以上の操作より、2時間脳虚血を施し、塞栓を抜き去ることにより再灌流した。再灌流した2時間後に脳を摘出後、1cmのレベルから後方2mm毎の冠状断切片を4切片作成し、これを2%triphenyltetrazolium chloride(TTC)液に浸け37℃で10分間インキュベートした。染色した脳切片をリン酸緩衝化8%ホルマリン液に1-2日間浸けた後、切片を実体顕微鏡(SZ10-0RNPAS)下写真に撮り、各冠状断片ごとにPlanimeter(PLANIX-5000, TAMAYA)で梗塞巣の面積を測定した。

【0046】＜判定基準＞被験薬物の効果を、4切片のTTCによって染色されなかった梗塞部位の総面積を障害の指標に用い、おのおの抑制率(%)で表した。有意差検定はStudent's t-testで行った。

各抑制率(%) = $1 - (\text{被験薬物群の値} / \text{対照群の値}) \times 100$

【0047】脳浮腫抑制作用

＜意義＞in vivoでの脳浮腫抑制効果を確認する。本試験により、末梢投与した被験薬物が血液脳関門を通過しうるかどうかの判断もできる。

【0048】＜方法＞7-8週齢のFischer rat (日本チャールスリバー)を用い、MCA閉塞再灌流モデルを小泉らの方法(脳卒中、第8巻、1-8ページ、1986年)にしたがって作成した。すなわち、動物を2%ハロタン麻酔下で背位に固定し、顔部正中線に沿って切開して迷走神経の保存に注意し、右総頸動脈を頸動脈分岐点まで分離した。頸動脈分岐点を中心に、外頸動脈および内頸動脈を

周囲結合組織より剥離し、総頸動脈および外頸動脈を細糸にて結紮し、さらに、内頸動脈起始部に細糸をかけ塞栓挿入後の結紮・固定に備えた。次に、総頸動脈を切開し、同部より塞栓糸を内頸動脈に向けて約15-16cm挿入し、前述の細糸で内頸動脈に結紮・固定した。以上の操作により、塞栓糸の先端はMCA分岐点を越えて、前大脳動脈内に約1-2mm入り、塞栓糸の体部でMCA入り口を閉塞した。再灌流はMCA起始部を閉塞した塞栓糸を、一定時間留置後、ハタロン麻酔下で抜き去ることにより行なった。但し、このモデルでの血流の再開は、右総頸動脈が結紮されているため、左内頸動脈および椎骨・脳底動脈より前・後交通動脈を介して行なわれるものと考えられている。本実験では2時間虚血2時間再灌流を行なった。

【0049】なお、塞栓糸の作製は以下の通り行なった。全長10cmの4-0外科用ナイロン糸の先端をアルコールランプにかざして直径0.2-0.3mmの球を作り、それより近位側に向かって約5mmの範囲を玉の大きさを目安として歯科用印象剤でコーティングし、これを塞栓糸とした。脳水分含有量は湿乾燥重量法で測定した。すなわち、虚血あるいは虚血再灌流を施した動物を断頭し脳を摘出した後、小脳を除いた前脳を左右半球に分けて、右半球を虚血側、左半球を非虚血側としてそれぞれ速やかに重量を測定し、これを湿重量とした。さらに、110℃で24時間乾燥させ、再び重量を測定し、これを乾燥重量とした。これら湿重量および乾燥重量より以下の式を用いて脳水分含有量を測定した。

脳水分含有量(%) = $(\text{湿重量} - \text{乾燥重量}) / \text{湿重量} \times 100$

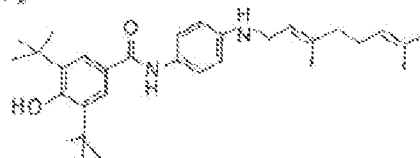
被験薬物は0.05% Tween80/生理食塩液に懸濁し、再灌流20分前に5ml/kgを腹腔内投与した。また対照には基剤のみを同様投与した。

【0050】＜判定基準＞得られた結果は、平均値±標準誤差で表し、有意差検定はunpairedのt検定法あるいはWelchのt検定法で比較検定し、危険率5%未満(P<0.05)を有意な差とみなした。また抑制率は次式で表した。

抑制率(%) = $1 - (\text{対照群の脳水分含有量} - \text{薬物群の脳水分含有量}) / (\text{対照群の脳水分含有量} - \text{2時間虚血群の脳水分含有量}) \times 100$

【0051】〔実施例1〕

【化9】

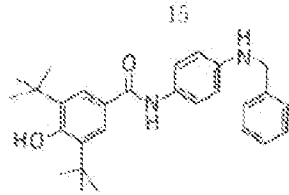


【0052】〔実施例2〕

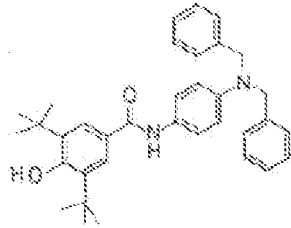
【化10】

(9)

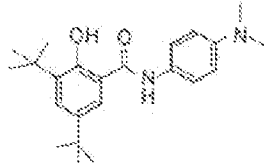
特開平9-157236



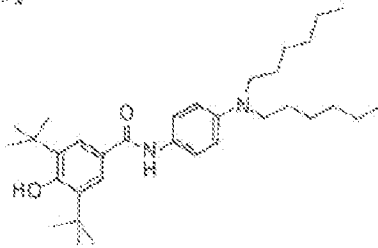
【0053】〔実施例3〕
【化11】



【0054】〔実施例4〕
【化12】

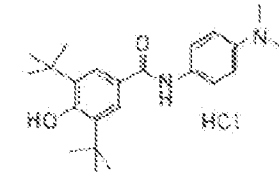


【0055】〔実施例5〕
【化13】



20

【0057】〔実施例7〕
【化15】



【0058】
【表1】

30

*

	脂質過酸化抑制率	脳梗塞抑制率	脳浮腫抑制率
実施例1	53.0%	25.4% ¹⁾	
実施例2	64.6	2.5 ²⁾	
実施例3	21.4	32.9 ³⁾	
実施例4	28.6	51.2 ²⁾	16.1 ⁴⁾
実施例5	37.2	13.8 ³⁾	4.2 ³⁾
実施例6	19.7	6.8 ³⁾	
実施例7	41.1	21.0 ²⁾	38.7 ³⁾

1)投与量は 50mg/kg

2)投与量は100mg/kg

3)投与量は 30mg/kg

4)投与量は 10mg/kg

【0059】上記表1より明らかなように、本発明にか
かるフェニレンジアミン誘導体及びその塩は高い脂質過

酸化抑制作用を有し、ラジカルスカベンジャーとして有
用であることが示唆された。また、脳梗塞抑制作用及び

50

賦性調節作用を有する化合物も確認された。このようにラジカルスカベンジャーとして一剤で駆使率、賦性調節に有用な化合物はきわめて多量である。

【0060】

【実施例】以下に、前記実施例1～7のフェニレンジアミン誘導体の製造方法を示す。

【0061】実施例1

4-ニトロアニリン2.00g、炭酸カリウム4.00g、ゲラニルプロマイド3.24gをアセトン70ml中で20時間攪拌還流した。反応液を吸引濾過し、濾液を減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝8：1）で精製した。得られた化合物0.52g、水素化ホウ素ナトリウム0.21g、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（II）0.25gをエタノール-イソプロパノール混合溶液40ml中で1時間攪拌還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して得られた残さを無水塩化メチレン25mlに溶解し、3,5-ジ-*i*-ブチル-4-ヒドロキシベンゼンカルボン酸0.47g、トリエチルアミン2mlおよび1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩0.40gを加え、室温で18時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：5）で精製することにより、標題化合物0.35gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28(3H, s), 1.48(18H, s), 1.59(3H, s), 1.71(3H, s), 2.05(2H, m), 2.12(2H, m), 3.71(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 5.10(1H, m), 5.39(1H, m), 5.56(1H, s), 6.62(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.52(1H, m), 7.65(1H, m), 7.66(2H, s).

【0062】実施例2

4-ニトロアニリン2.00gを実施例1の場合と同様にしてベンジルプロマイド1.72ml、3,5-ジ-*i*-ブチル-4-ヒドロキシベンゼンカルボン酸0.55gを用いてベンジル化反応、還元反応、縮合反応に順次付することにより標題化合物0.22gを得た。

mp 176.2-178.0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.41(18H, s), 4.25(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.07-6.10(1H, m), 6.53(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20-7.37(3H, m), 7.61(2H, s), 9.65(1H, s).

【0063】実施例3

4-ニトロアニリン2.00gを実施例1の場合と同様にしてベンジルプロマイド4.95g、3,5-ジ-*i*-ブチル-4-ヒドロキシベンゼンカルボン酸0.40gを用いてベンジル化反応、還元反応、縮合反応に順次付することにより標題化合物0.40gを得た。

mp 207.3-209.0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.41(18H, s), 4.67(4H, s), 6.6

6(2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.23-7.37(13H, m), 7.60(2H, s), 9.69(1H, s).

【0064】実施例4

3,5-ジ-*i*-ブチル-4-ヒドロキシベンゼンカルボン酸1.50gを、テトラヒドロフラン25mlに溶解し、氷冷下 α -ヒドロキシベンズトリアゾール1.06g、ジクロロヘキシルカルボジイミド1.28gを加えた。30分間攪拌後、*N,N*-ジメチル-1,4-フェニレンジアミン0.82gを加え室温で15時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製し、得られた固体を再結晶（*n*-ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標題化合物1.20gを得た。

mp 167.2-169.3 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34&1.43(each 9H, s), 2.96(6H, s), 6.75(2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.37(2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.74(1H, s).

【0065】実施例5

4-ニトロアニリン2.00gを実施例1の場合と同様にして α -ヘキシルアイオダイド0.14g、3,5-ジ-*i*-ブチル-4-ヒドロキシベンゼンカルボン酸0.82gを用いてアルキル化反応、還元反応、縮合反応に順次付することにより標題化合物0.19gを得た。

mp 152.0-163.0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90(6H, m), 1.31(12H, brs), 1.48(18H, s), 1.56(2H, brs), 3.22-3.26(4H, m), 5.55(1H, s), 6.63(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.40(2H, m), 7.47(1H, s), 7.66(2H, s).

【0066】実施例6

4-ニトロアニリン2.00gを実施例1の場合と同様にしてエチルアイオダイド4.52g、3,5-ジ-*i*-ブチル-4-ヒドロキシベンゼンカルボン酸1.29gを用いてアルキル化反応、還元反応、縮合反応に順次付することにより標題化合物0.89gを得た。

mp 184.0-187.0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.15(6H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.48(18H, s), 3.34(4H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.56(1H, s), 6.69(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42(2H, m), 7.49(1H, brs), 7.67(2H, s).

【0067】実施例7

3,5-ジ-*i*-ブチル-4-ヒドロキシベンゼンカルボン酸2.50gを、ジクロロメタン25ml、トリエチルアミン2.02gに溶解し、氷冷下ジフェニルホスフィッククロライド2.06gを加えた。30分間攪拌後、*N,N*-ジメチル-1,4-フェニレンジアミン1.36gを加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルに溶解し、1*N*-塩酸エーテル溶液15mlを加えた。10分間室温で攪拌した後、析

出した結晶を濾取し、標題化合物1.06gを得た。

mp 219.5°C(dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.43(18H,s), 3.06(6H,s), 7.35-7.55(1H,br), 7.68(2H,s), 7.70-7.85(1H,br), 10.1(1H,br)

【0008】

【発明の効果】以上説明したように本発明にかかるフェニレンジアミン誘導体及びその塩は、優れたラジカルスカベンジャー作用を有し、脳梗塞、脳浮腫に有効である。

＊る。

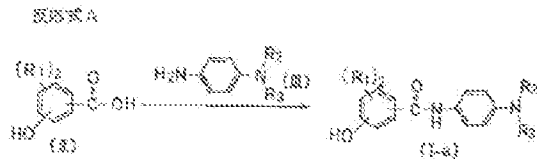
【図面の簡単な説明】

【図1】本発明にかかる化合物の製造行程を示す説明図である。

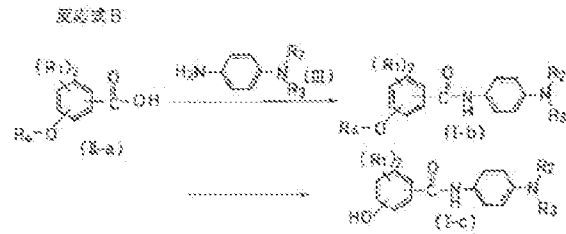
【図2】本発明にかかる化合物の製造行程を示す説明図である。

【図3】本発明にかかる化合物の原料の製造行程を示す説明図である。

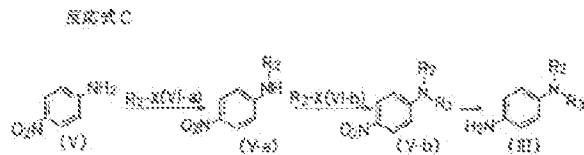
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A61K 31/165

識別記号

A C L

A E D

序内識別番号

F I

A61K 31/165

技術表示箇所

A C L

A E D

(72)発明者 稲田 竜平

東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社
社資生堂内

(72)発明者 大竹 達也

東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社
社資生堂内